



# NewsLetter

## Vol.8 No.1 2006

日本消化器免疫学会

2006年11月20日 発行

日本消化器免疫学会事務局：慶應義塾大学医学部消化器内科

〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35 TEL:03-3353-1211 (内線 62305) FAX:03-3353-6247

## The Japanese Society for Mucosal Immunology

### 胃免疫の新展開

千葉 勉 (京都大学大学院医学研究科 消化器内科学)

第43回日本消化器免疫学会総会 (平成18年8月 於：弘前 会長：棟方昭博)  
〈胃免疫〉座長



私は今回「胃免疫」のセッションを担当した。最近胃の研究は大腸の研究に押されればなしの感が強いが、今回は胃免疫についての新しい概念を示した演題などが出され、極めて興味深いものであった。

まず演題11は、「ヘリコバクター胃炎の形成におけるパイエル板の役割」(京都大学消化器内科)というもので、ヘリコバクターによる慢性胃炎の形成には小腸のパイエル板の存在が必須である、という結論であった。従来ヘリコバクターはCagAなどの毒素によって胃上皮細胞に直接作用し、上皮細胞のNF- $\kappa$ Bを活性化してIL-8などのサイトカイン産生を誘導し、またTLRの活性化を介して胃で直接innate immunityを賦活化させて胃炎を誘発するものと考えられていた。しかしながら本研究は、パイエル板欠損マウスでは、胃に大量にヘリコバクターが生息しているにも関わらず、胃炎がまったく生じないことを明らかとした。すなわち胃内におけるヘリコバクターに対する免疫反応、炎症反応は、胃ではなくて小腸で引き金が引かれる可能性を示した。従来胃にはパイエル板のようなリンパ装置は存在しないと考えられているが、ヘリコバクターが感染するとなぜそこにリンパ球が生じたりするのかは不明であったが、本研究ではパイエル板が、ヘリコバクターに対する免疫反応の引き金を引くと同時に、リンパ球の胃へのhoming能をも誘導する可能性が示された。本演題に対しては、定常状態では胃には本当にリンパ装置あるいはそれに類似したものがないのかどうか、さらに今回パイエル板欠損マウス作成のために用いた抗IL-7受容体抗体の投与が、本来実には存在する胃のリンパ装置に影響を及ぼした可能性はないのか、など明らかにすべき重要な点が指摘された。一方本研究は、従来言われてきたCagAなどのヘリコ

バクター因子が、胃炎の発症に必須ではない可能性も示唆しており極めて興味深い。

演題12は「胃潰瘍におけるMatrix metalloproteinase 3の検討」(山下病院消化器内科, 名古屋大学消化器内科)というもので、ヘリコバクター感染胃粘膜、胃潰瘍部におけるMMP-3, TIMP-1をはじめとしたMMP関連蛋白やサイトカイン遺伝子の発現をみたものであった。本研究で興味深い点は、MMP-3, IL-1 $\beta$ , IL-8などは胃前庭部に比して胃潰瘍辺縁部に多く発現しているのに対して、IL-6, TIMP-1は胃潰瘍辺縁部と胃前庭部の両方に強く発現していることであった。こうした理由は明らかではないが、本成績はMMP-3, IL-1 $\beta$ , IL-8の発現は必ずしもヘリコバクターの感染によって直接誘発されているのではなく、粘膜障害が生じた結果として生じている可能性を示唆しているのかも知れない。一方TIMP-1, IL-6については、ヘリコバクター胃炎粘膜でも高発現していることから、これらの発現はヘリコバクターによって直接誘導されている可能性が考えられた。これらが上皮細胞、間質のFibroblast, 免疫細胞などいずれの細胞で発現しているのかは興味深く、今後の課題と考えられた。

演題13は「ポリイノシン酸-ポリシチジル酸 (polyIC) 投与による自己免疫性胃炎マウスモデル作成—polyICの適切な投与時期, 期間の検討—」(愛媛大学先端病態制御内科)であった。Balb/cマウスの生後3日目に胸腺摘除を行うと高率に自己免疫性胃炎が発症することは良く知られているが、本研究では、このモデルにさらにpolyIC投与を行うことによって、極めて効率良く自己免疫性胃炎を発症させることが示された。またこの際polyICを生後2週間以内に投与すると最も効果的であることも明らかにされ

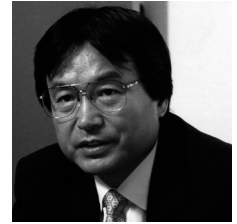
た。polyICはTLR-3およびRIG-Iのリガンドであり、したがってpolyICがDC、マクロファージなどの免疫細胞の受容体に作用して、その結果自己反応性のT細胞の活性を高めるものと推定されるが、今後polyICがどの臓器で、いかなる細胞に作用して、どのような経路で壁細胞特異的T細胞の活性を高めるのか、詳細な機序の解明が期待される。またpolyIC投与の効果が生後2週間以内で最大である事実は、生後間もなくこれらTLRを刺激するリガンドに暴露されることが、その後の自己免疫疾患などの発症に重要な影響を及ぼしている可能性を示唆して、極めて

興味深い。今後polyICの投与が、いわゆるウイルス感染をmimicしているのかどうか、またその他のTLRリガンドで同様のことが観察されるのか、など多くの課題が残された。私たちのグループは以前、*H. pylori*感染が本モデルマウスの自己免疫性胃炎の発症を抑制する成績を報告したが、このようにウイルスや細菌感染が個体の免疫能をかく乱して自己免疫疾患の発症に影響を及ぼすことは、おそらく人でもしばしば見られている現象と考えられる。

〔原稿受付；2006年8月16日〕

## 消化器免疫学会に参加して

渡辺 純夫 (秋田大学 消化器内科)



第43回日本消化器免疫学会総会 (平成18年8月 於：弘前 会長：棟方昭博)  
〈シンポジウムI：Innate Immunityと肝疾患〉座長

第43回消化器と免疫学会は8月3,4日に棟方教授の主催で弘前で開催された。ちょうど「ねぶた」の開催日と重なり、例年より多くの参加者があったような感じを受けた。もちろん「ねぶた」のせいではなく、学会の内容が良かったからであろう。

小生は第一日のシンポジウム1の司会を、鹿児島大学の坪内博仁教授と担当させていただいた。肝臓における自然免疫に関するシンポジウムであった。前半の4演題を主に坪内教授が、後半の3演題を小生が主に担当した。比較的新しいテーマであり、7演題ともバラエティーに富んでおり全体をまとめることは困難であろうと予想したとおりであった。第5演題の長崎医療センター中村氏は、胆管上皮細胞におけるTLRsの発現と機能解析をPBCとCHC、AIHを比較検討して、PBCにおける胆管障害にTLR4を介したサイトカインが関与する可能性を示唆した。また、新しい知見として胆管上皮細胞にはTLR3の発現が多いことが明らかにされたが、今後この意味づけが課題であろう。第6演題の愛知医科大学の佐藤氏はC型慢性肝炎時の

TLRの発現と病態への関与を検討した。この慢性感染時にはTLR4,7,8の発現が増加しているが明らかにされ、ウイルス排除、肝炎の発症に関与する可能性を示した。第7演題は、秋田大学の堀江氏の発表で、Pten KOマウスを用いたNASHの病態に関わるエンドトキシンの役割を報告した。このモデルにおける肝炎発症には肝臓のクッパー細胞、肝実質細胞のエンドトキシンによるプライミングによるTLR4の発現増加が重要であり、ヒトNASHにおいても同様のメカニズムを示唆するものであった。ただ、エンドトキシンの肝臓へのtranslocationのメカニズムが解明されておらず、今後の課題であろう。

このシンポジウム全体を聞いて感じたことは、自然免疫と獲得免疫との関係をどう捉えるかということである。独自に動くことはありえない。各々の解析が進行すれば、次に解明すべきは、相互関係でより複雑な機構を明らかにしないといけない。更なる研究者諸氏の努力を期待するものである。

〔原稿受付；2006年8月17日〕

## 小腸上皮細胞 MHC class II 発現機構追究と自己免疫性膵炎の解析

石川 博通 (慶應義塾大学医学部 微生物学・免疫学)



第43回日本消化器免疫学会総会 (平成18年8月 於：弘前 会長：棟方昭博)  
〈免疫一般①〉座長

無菌マウスの小腸上皮細胞 (IEC) にはMHCクラスII抗原 (MHC-II) がみられないのに対して、SPFマウスIECはMHC-IIを発現することが知られている。MHC-IIは恒常的に樹状細胞、マクロファージ、B細胞などの限ら

れた細胞に発現する。IFN $\gamma$ によって多くの細胞にMHC-II発現が誘導されるが、これらの恒常的、誘導型MHC-II発現は複数のMHC class II transactivator (CIITA) によって統御されている。内藤らはIECのMHC-IIがMyD88<sup>-/-</sup>マ

ウスで激減していることに着目してその機構解明を旨とした。MyD88<sup>-/-</sup>, IL-12<sup>-/-</sup>, IL-18<sup>-/-</sup>, IL-18R<sup>-/-</sup>, IEC<sup>-/-</sup>, IFN $\gamma$ <sup>-/-</sup>, IFN $\gamma$ R<sup>-/-</sup>マウスなどを用いた in vivo の実験系で、腸内フローラ $\rightarrow$ TLR $\rightarrow$ MyD88 $\rightarrow$ IL-12 および IL-18 の産生 $\rightarrow$ IFN $\gamma$ 産生 $\rightarrow$ IEC 上の IFN $\gamma$ R へのシグナル伝達 $\rightarrow$ IEC の CIITA-IV 誘導 $\rightarrow$ IEC MHC-II 発現に至る sequential events が示された。MyD88 をアダプター分子として使用し、シグナルが伝達される TLR は数多く存在する。内藤らは TLR-2, 4, 9 トリプル欠損マウスでも IEC の MHC-II が正常であることから、特定の TLR $\rightarrow$ MyD88 シグナル伝達が IEC の MHC-II 発現に関与するのではないことを示した。したがって、MyD88<sup>-/-</sup>マウス IEC の MHC-II 激減は MyD88 が関与するすべての TLR を欠損するマウスではじめてみられるであろうことを推察している。MyD88 は IL-18/IL-18R シグナル伝達による IFN $\gamma$ 産生にも関与するようである。これらの結果から MyD88<sup>-/-</sup>による IEC の MHC-II 激減は TLR と IL-18 からのシグナル伝達の 2 ヶ所で重要であることが示唆された。

自己免疫性膵炎は古くから idiopathic pancreatitis として知られており、lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis とも呼ばれる。多くの場合、膵胆管の irregular stenosis を伴う。通常の場合、高ガンマグロブリン血症や今回も再確認された lactoferrin や carbonic anhydrase に対する抗体価上昇がみられる。しかしながらこれらの所見はその他の autoimmune disease にもみられることから自己免疫性膵炎に独特な知見とはいえない。高ガンマグロブリン血症のなかでも IgG4 の増加が顕著であることは極めて重要な所見と考えられ、自己免疫性膵炎起因解明の鍵となることが十分考えられる。さらに不飽和型 lactoferrin は涙、唾液、母乳などに含まれており、鉄をキレートすることによって抗菌作用を発揮することはよく知られている。したがって、抗 lactoferrin 抗体価上昇は自己免疫性膵炎や生体が外界と接するその他の解剖学的局所にみられる autoimmune disease 発症の土台に微生物感染がある可能性を示唆する。

[原稿受付；2006年9月1日]

## 肝免疫の特性；消化管－肝臓の免疫学的相関と肝の自然免疫

恩地 森一（愛媛大学大学院医学系研究科 先端病態制御内科学）

第43回日本消化器免疫学会総会（平成18年8月 於：弘前 会長：棟方昭博）  
〈肝免疫〉座長



第8題では NASH における血中アディポネクチン低値の意義、9題では C 型慢性肝炎の治療マーカーとしての Th1/Th2 サイトカインの治療予測マーカーとしての意義、10題ではビタミン K2 による肝細胞癌の増殖抑制の株化細胞を用いた基礎的実験の結果が報告された。いずれも、現在肝疾患の診療上必要とされている研究課題である。今後、詳細なデータを蓄積され、これらの研究が、実際の診療に応用できる、また使用できるエビデンス作りになることを期待している。

今回の学会では、消化管、特に大腸における自然免疫の基礎的研究に基づいた多くの新知見が披露された。粘膜には自然免疫が豊富に成立しており、格好の研究対象となっている。肝臓も特異な自然免疫が成立しているが、その研究報告は比較的少ない。肝免疫には、以下のような特徴がある。

### I. 場としての特性

1) 胎生期に造血器である、2) 内胚葉由来のために常に増殖を繰り返している、3) 消化管から門脈血に乗って大量の抗原が流入している（消化管と肝臓の臓器相関）、4) 最大のリンパ器官である脾臓からの血液を直接受けている、

5) 代謝産物の排出路として胆管胆道系があり、粘膜免疫が成立している。

### II. 免疫学的特性

1) 慢性感染症が成立しやすい、2) 血管炎が少ない、3) 薬物アレルギーが多い、4) NK, NKT 細胞、胸腺外分化 T 細胞や未熟な樹状細胞が多い、5) 多くのサイトカインを産生し、肝構成細胞が標的となり、肝で代謝されている、6) 活性化リンパ球は非特異的に肝に集積しやすい、7) 多くの補体 (C3, 4, 5, 6) を産生する、8) 拒絶反応が起こりにくい、たとえば、HLA 不適合でも移植可能で、移植後自然免疫寛容が成立しやすい。

自己免疫性肝疾患、ウイルス肝炎、薬物性肝障害、NASH など多くの肝疾患に免疫異常がみられるとともに、免疫異常は疾患の発症や病態に関与している。これまでの研究では肝障害に抗原特異的な CTL の関与が強調されていた点の特徴である。しかし、肝臓には自然免疫の担当細胞が他臓器に比べて豊富であり、自然免疫が肝疾患の病態に大きく関与していることが明らかになりつつある。肝の自然免疫の特性を説明する 1 つとして消化管と肝臓との免疫学的な臓器相関を示唆する報告が出た。

自然免疫の本来の役割は外来および内因性の抗原刺激に接して最初に免疫応答を生じ生態防御作用に働くとともに、免疫寛容状態を維持することが確認されつつある。肝臓は慢性感染症が多く、拒絶反応を起こし難い免疫システムが構築されていることは周知のことであるが、免疫寛容を誘導しやすい自然免疫が優位であることと符号する。皮膚、消化管、呼吸器、生殖器、泌尿器系では抗原は直接粘膜を介して侵入に来ることに備えて構築された自然免疫のシステムがある。それらと異なり、肝へ流入する抗原の主なルートは門脈血を介した肝類洞である。肝類洞での自然免疫がどのように構築されているかも大きな研究課題である。最近、なぜ、肝臓の免疫担当細胞の機能が異なるかを説明する1つとして肝臓には消化管から流入するLPSにより肝臓の免疫担当細胞が曝され、TLRを介した“cross tolerance”が成立していることが報告された (Abe Mら, Eur J

Immunol, 2006)。消化管と肝の免疫学的な臓器相関についても大きな研究課題の1つとなっている。肝臓のNK細胞活性は臓器の中で最大とされている。NK, NKT細胞, 胸腺外分化T細胞や未熟な樹状細胞も多い。主な獲得免疫担当細胞の1つであるB細胞は肝臓に多数存在しIgAを産生し、その量は脾臓の10倍といわれている。ウイルス肝炎をはじめとして肝細胞障害の主な機序は非特異的な炎症細胞であることが確認されている。今後、消化管と肝臓との免疫学的な相関、獲得免疫と自然免疫を担当するNK細胞や樹状細胞とのクロストークも興味ある研究課題である。従来の研究に立脚した獲得免疫と自然免疫の相互関係や新展開している自然免疫の面からの研究が期待される。自然免疫を中心とした肝免疫の研究が盛んになることを期待するものである。

[原稿受付; 2006年9月8日]

## 第44回日本消化器免疫学会総会のご案内

会期：平成19年7月8日(日)・9日(月)

会場：品川プリンスホテル エグゼクティブタワー (東京都港区高輪4-10-30 TEL: 03-3440-1111)

会長：石川 博通 (慶應義塾大学医学部 微生物学・免疫学 教授)

第44回日本消化器免疫学会 総会事務局：慶應義塾大学医学部 微生物学・免疫学教室  
〒160-8582 東京都新宿区信濃町35 TEL: 03-5363-3766 FAX: 03-5360-1508

共催：13th International Congress of Mucosal Immunology  
(<http://www2.convention.co.jp/icmi2007/index.html>)



《日本消化器免疫学会 NewsLetter Vol.8 No.1, 2006》2006年11月20日発行 発行：日本消化器免疫学会  
編集：日比紀文 (理事長), 今井浩三, 恩地森一, 清野宏, 小林邦彦, 戸田剛太郎, 中沼安二, 名倉宏, 馬場忠雄,  
棟方昭博, 茂呂周, 山本格, 吉川敏一, 淀井淳司, 渡辺守 (以上, 理事)  
制作：株式会社 マイライフ社 〒162-0052 東京都新宿区戸山1-1-5 エールプラザ戸山台105 Tel:03-5291-9002 Fax:03-5291-9003